



(21)申請案號：105140019

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 12 月 02 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/4439(2006.01)**A61K9/48 (2006.01)*

(30)優先權：2015/12/04 美國

62/263,554

2016/08/16 美國

62/375,832

(71)申請人：全球血液治療公司 (美國) GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC. (US)
美國(72)發明人：拉摩斯 亞連諾 L RAMOS, ELEANOR L. (US)；萊若爾－葛瑞威爾 喬許亞
艾利 LEHRER-GRAIWER, JOSHUA ELI (US)；胡許阿里拉哈 亞西瓦特
HUTCHALEELAHA, ATHIWAT (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：9 共 63 頁

(54)名稱

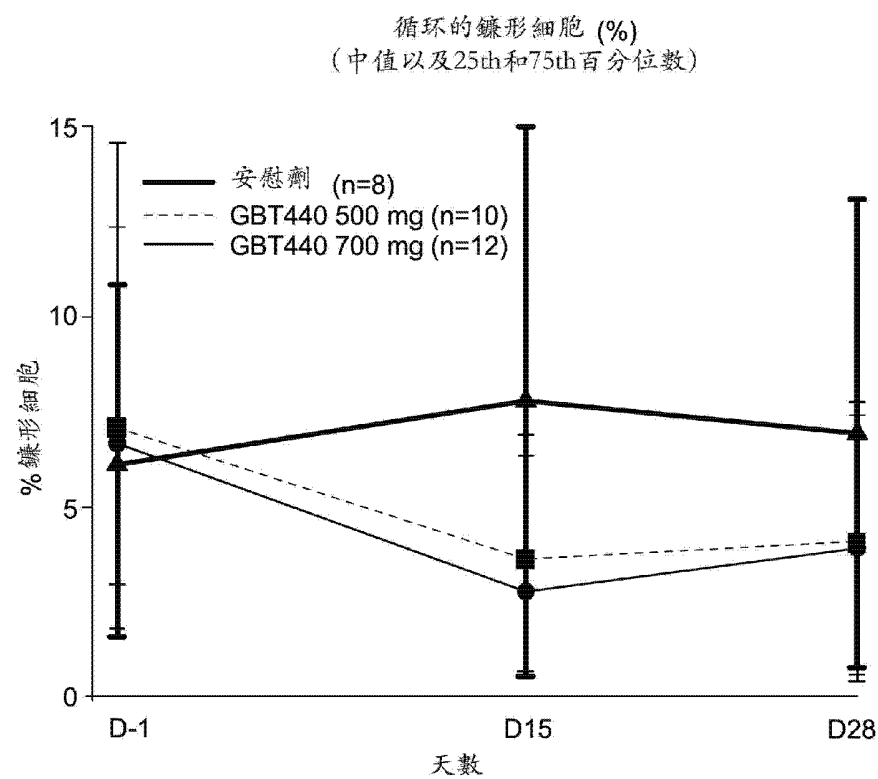
針對 2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-苯甲醛之劑量方案
DOSING REGIMENS FOR 2-HYDROXY-6-((2-(1-ISOPROPYL-1H-PYRAZOL-5-YL)PYRIDIN-3-YL)METHOXY)BENZALDEHYDE

(57)摘要

本文提供了用於治療鐮形細胞疾病之方法，該等方法包括以某些劑量方案向受試者給予 2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)-甲氧基)苯甲醛（化合物 1）或其多晶型物。

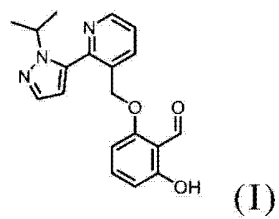
Provided herein are methods for treating sickle cell disease, comprising administering to a subject 2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)-methoxy)benzaldehyde (Compound 1), or a polymorph thereof, in certain dosing regimens.

指定代表圖：



【圖6】

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

針對2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-苯甲醛之劑量方案

【英文發明名稱】

DOSING REGIMENS FOR 2-HYDROXY-6-((2-(1-ISOPROPYL-1H-PYRAZOL-5-YL)PYRIDIN-3-YL)METHOXY)BENZALDEHYDE

【技術領域】

本文提供了化合物、組成物、配製物、劑型以及用於治療鎌形細胞疾病之方法。如本文所提供的，這種治療可以包括以一定劑量方案向受試者給予或準備向此類受試者給予2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)-甲氧基)苯甲醛或其多晶型物。本文還提供了一膠囊劑型，該膠囊劑型包括高載藥量的2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)-甲氧基)苯甲醛或其多晶型物。

【先前技術】

血紅蛋白（Hb）係紅細胞中的四聚體蛋白，其將多達四個氧分子從肺轉運到全身各種組織和器官。

血紅蛋白藉由構象變化結合並釋放氧，並且當其不與氧結合時處於緊張（T）狀態，而當與氧結合時處於鬆弛（R）狀態。兩個構象狀態之間的平衡處於變構調節之下。天然化合物（如2,3-二磷酸甘油酸（2,3-BPG）、水解魚精蛋白和二氧化碳）穩定處於其去氧T狀態的血紅蛋白，而氧穩定處於其氧合R狀態的血紅蛋白。還發現了其他鬆弛R狀態，然而它們在變構調節中的作用尚未完全闡明。

鎌形細胞疾病係一流行疾病，特別是在非洲和地中海血統者之中。網狀紅血球（HbS）包含點突變，其中穀胺酸被纈胺酸替換，允許該T狀態變得容易聚合以給出其特徵為鐮刀形狀的包含HbS的紅血細胞。該等鐮形細胞還比正常紅血細胞更具有剛性，並且它們對彈性的缺乏可能導致血管的阻塞。已經發現某些合成醛藉由充當變構調節劑將平衡從形成T狀態的聚合物轉移到形成R狀態的非聚合物（納瑪尼（Nnamani）等人，化學與生物多樣性（Chemistry & Biodiversity），第5卷，2008，第1762-1769頁），以藉由在血紅蛋白上形成具有胺基基團的希夫鹼來穩定該R狀態。

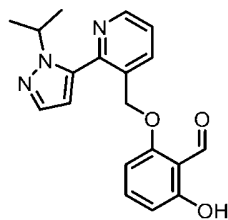
美國專利號7,160,910揭露了同樣是血紅蛋白的變構調節劑的2-糠醛和相關化合物。發現一種特定的化合物5-羥甲基-2-糠醛（5HMF）在體外和體內都是有效的血紅蛋白調節劑。5HMF目前處於治療鐮形細胞疾病的臨床試驗中。然而，5HMF需要每日4次給藥1,000 mg（參見例如，ClinicalTrials.gov；NCT 01987908）。以較高的量頻繁給藥的這種需求可能存在患者依從性和高治療成本的問題。

因此，對治療鐮形細胞疾病的有效方法存在需求，該方法使用當以較低劑量給予時有效的化合物。

【發明內容】

申請人出乎意料地發現，儘管紅細胞中血紅蛋白的濃度高（紅細胞中為5 nM），但本文揭露的化合物1以低劑量在治療鐮形細胞疾病（SCD）方面是治療有效的。

在一方面，本文提供了用於治療患者的鐮形細胞疾病之方法，該方法包括向該患者給予化合物1：



(I)。

其中以從約500 mg/天至約1500 mg/天之劑量給予該化合物。在該第一方面的一個實施方式中，以約1100、約1200、約1300、約1400、或約1500 mg/天之劑量給予化合物1。在該第一方面的另一個實施方式中，以約1050、約1100、約1150、約1200、約1250、約1300、約1350、約1400、約1450、或約1500 mg/天之劑量給予化合物1。在該第一方面的另一個實施方式中，以約500、約550、約600、約650、約700、約750、約800、約850、約900、約950、約1000、約1050、約1100、約1150、約1200、約1250、約1300、約1350、約1400、約1450、或約1500 mg/天之劑量給予該化合物。在該第一方面的另一個實施方式中，以從約500 mg/天至約1000 mg/天之劑量給予該化合物。在該第一方面的另一個實施方式中，以約500、約550、約600、約650、約700、約750、約800、約850、約900、約950、或約1000 mg/天之劑量給予該化合物。在該第一方面的另一個實施方式中，以約600、約650、約700、約750、約800、約850、或約900 mg/天之劑量給予該化合物。在該第一方面的又另一個實施方式中，以從約500 mg/天至約900 mg/天之劑量給予該化合物。在該第一方面的又另一個實施方式中，以從約600 mg/天至約900 mg/天之劑量給予該化合物。在該第一方面的又另一個實施方式中，以約700 mg/天之劑量給予該化合物。在該第一方面的又另一個實施方式中，以約600 mg/天之劑量給予該化合物。在該第一方面的又另一個實施方式中，以約900 mg/天之

劑量給予該化合物。在該第一方面的又另一個實施方式中，以約1200 mg/天之劑量給予該化合物。在該第一方面的又另一個實施方式中，以約1500 mg/天之劑量給予該化合物。在該第一方面的又另一個實施方式中，以900 mg/天之劑量給予該化合物。在該第一方面的又另一個實施方式中，以1200 mg/天之劑量給予該化合物。在該第一方面的又另一個實施方式中，以1500 mg/天之劑量給予該化合物。在該第一方面的又另一個實施方式和包含於其中的實施方式中，該患者需要治療。

在該第一方面的第二實施方式和以上包含於其中的實施方式中，該化合物每天給予一次。

在該第一方面的第三實施方式和以上包含於其中的實施方式（包括該第二實施方式）中，以膠囊或片劑給予該劑量。在該第三實施方式內的一個子實施方式中，以100 mg或300 mg膠囊給予該劑量。在該第三個實施方式內的另一個子實施方式中，以300 mg膠囊給予該劑量。

在該第一方面的第四實施方式和以上包含於其中的實施方式（包括該第二和第三實施方式以及包含於其中的子實施方式）中，化合物1係結晶非溶劑化物（*ansolvate*）形式。在一個實施方式中，該結晶非溶劑化物係形式II，該形式II由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少一個X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵。在一個實施方式中，該結晶非溶劑化物由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少一個X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵。在另一個實施方式中，形式II由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少兩個X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵。在另一個實施方式中，該結晶非溶劑化物由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92°

2θ (各 $\pm 0.2^\circ 2\theta$) 中的至少兩個X射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射) 表徵。在又另一個實施方式中, 形式II由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 $23.92^\circ 2\theta$ (各 $\pm 0.2^\circ 2\theta$) 中的至少三個X射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射) 表徵。在又另一個實施方式中, 該結晶非溶劑化物由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 $23.92^\circ 2\theta$ (各 $\pm 0.2^\circ 2\theta$) 中的至少三個X射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射) 表徵。在又另一個實施方式中, 形式II由 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 $23.92^\circ 2\theta$ (各 $\pm 0.2^\circ 2\theta$) 之X射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射) 表徵。在又另一個實施方式中, 該結晶非溶劑化物由 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 $23.92^\circ 2\theta$ (各 $\pm 0.2^\circ 2\theta$) 之X射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射) 表徵。在又另一個實施方式中, 形式II由基本上類似於圖1之X射線粉末繞射圖譜 (Cu K α 輻射) 表徵。在又另一個實施方式中, 該結晶非溶劑化物由基本上類似於圖1之X射線粉末繞射圖譜 (Cu K α 輻射) 表徵。在又另一個實施方式中, 化合物1的結晶非溶劑化物形式基本上不含形式I和/或形式N。化合物1之形式I由在 12.82° 、 15.74° 、 16.03° 、 16.63° 、 17.60° 、 25.14° 、 25.82° 和 $26.44^\circ 2\theta$ (各 $\pm 0.2^\circ 2\theta$) 處的至少三個X射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射) 表徵; 並且化合物1之形式N由在 11.65° 、 11.85° 、 12.08° 、 16.70° 、 19.65° 和 $23.48^\circ 2\theta$ (各 $\pm 0.2^\circ 2\theta$) 處的至少三個X射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射) 表徵。

在第二方面中, 提供了一種治療患者的間質性肺纖維化之方法, 該方法包括向該患者給予約1100 mg/天至約1500 mg/天的化合物1, 視情況與抗纖維化劑組合。在一個實施方式中, 該抗纖維化劑選自吡非尼酮 (pirfenidone)、尼達尼布 (nintedanib)、以及全身皮質類固醇。

在該第二方面的一個實施方式中, 以約1100、約1200、約1300、約

1400、或約1500 mg/天之劑量給予化合物1。在該第二方面的另一個實施方式中，以約1050、約1100、約1150、約1200、約1250、約1300、約1350、約1400、約1450、或約1500 mg/天之劑量給予化合物1。在該第二方面的另一個實施方式中，以約1200 mg/天之劑量給予該化合物。在該第二方面的另一個實施方式中，以約1500 mg/天之劑量給予該化合物。在該第二方面的另一個實施方式中，以1200 mg/天之劑量給予該化合物。在該第二方面的另一個實施方式中，以1500 mg/天之劑量給予該化合物。在該第二方面的又另一個實施方式和包含於其中的實施方式中，該患者需要治療。

在該第二方面的第二實施方式和以上包含於其中的實施方式中，該化合物每天給予一次。

在該第二方面的第三實施方式和以上包含於其中的實施方式（包括該第二實施方式）中，以膠囊或片劑給予該化合物。在該第三實施方式內的一個子實施方式中，以100 mg或300 mg膠囊給予該化合物。在該第三個實施方式內的另一個子實施方式中，以300 mg膠囊給予該化合物。

在該第二方面的第四實施方式和以上包含於其中的實施方式（包括該第二和第三實施方式以及包含於其中的子實施方式）中，化合物1係結晶非溶劑化物形式。在一個實施方式中，該結晶非溶劑化物係形式II，該形式II由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少一個X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵。在一個實施方式中，該結晶非溶劑化物由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少一個X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵。在另一個實施方式中，形式II由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中

的至少兩個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在另一個實施方式中，該結晶非溶劑化物由選自13.37°、14.37°、19.95°和23.92° 2 θ （各 $\pm$ 0.2° 2 θ ）中的至少兩個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在又另一個實施方式中，形式II由選自13.37°、14.37°、19.95°和23.92° 2 θ （各 $\pm$ 0.2° 2 θ ）中的至少三個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在又另一個實施方式中，該結晶非溶劑化物由選自13.37°、14.37°、19.95°和23.92° 2 θ （各 $\pm$ 0.2° 2 θ ）中的至少三個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在又另一個實施方式中，形式II由13.37°、14.37°、19.95°和23.92° 2 θ （各 $\pm$ 0.2° 2 θ ）之X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在又另一個實施方式中，該結晶非溶劑化物由13.37°、14.37°、19.95°和23.92° 2 θ （各 $\pm$ 0.2° 2 θ ）之X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在又另一個中，形式II由基本上類似於圖1之X射線粉末繞射圖譜（Cu K α 輻射）表徵。在又另一個中，該結晶非溶劑化物由基本上類似於圖1之X射線粉末繞射圖譜（Cu K α 輻射）表徵。

在第三方面中，提供了一種膠囊劑型，該膠囊劑型包括：

- (i)從約65%至約93% w/w之化合物1或其多晶型物；和
- (ii)從約2%至約10% w/w黏合劑；

其中w/w係相對於配製物的總重量（不包括膠囊的重量）計。關於膠囊配製物；“約”係指給定範圍或值之 $\pm$ 10%。

在該第三方面的一個實施方式中，該膠囊劑型進一步包括從約2%至約10%崩散劑。

在該第三方面的第二實施方式中，該膠囊劑型進一步包括從約2%至約10%崩散劑和約2%至約35%填充劑。

在第四方面中，提供了一種膠囊劑型，該膠囊劑型包括：

- (i)從約65%至約86% w/w之化合物1或其多晶型物；
- (ii)從約2%至約6% w/w黏合劑；
- (iii)從約6%至約25% w/w填充劑；
- (iv)從約2%至6% w/w崩散劑；以及
- (iv)從約0.5%至約1.5% w/w潤滑劑；

其中w/w係相對於配製物的總重量（不包括膠囊的重量）計。關於膠囊配製物；“約”係指給定範圍或值之 $\pm 10\%$ 。

在該第四方面的一個實施方式中，該膠囊劑型包括：

- (i)從約65%至約86% w/w之化合物1或其多晶型物；
- (ii)從約2%至約6% w/w黏合劑；
- (iii)從約3.5%至約25% w/w不溶性填充劑，或2.5%至25% w/w之可溶性填充劑，或2.5%至25%的可溶性填充劑或不溶性填充劑之組合；
- (iv)從約2%至6% w/w崩散劑；以及
- (iv)從約0.5%至約1.5% w/w潤滑劑。

在該第四方面的第二實施方式中，該膠囊劑型包括：

- (i)約86% w/w之化合物1或其多晶型物；
- (ii)約4% w/w黏合劑；
- (iii)約3.5% w/w之不溶性填充劑和2.5% w/w之可溶性填充劑；
- (iv)約3.5% w/w崩散劑；以及
- (iv)約0.5% w/w潤滑劑。

在該第四方面的第三實施方式中，該膠囊劑型包括：

- (i) 85.71% w/w 的化合物1或其多晶型物；

(ii) 4% w/w黏合劑；

(iii) 3.64% w/w之不溶性填充劑和2.65% w/w之可溶性填充劑；

(iv) 2.65% w/w崩散劑；以及

(iv) 0.5% w/w潤滑劑。

在該第三和第四方面的一個實施方式、以及包含於其中的實施方式中：

化合物1係基本上不含形式I和/或形式N的形式II；

該黏合劑係羥丙甲纖維素；

該不溶性填充劑係微晶纖維素

該可溶性填充劑係乳糖單水合物；

該崩散劑係交聯羧甲基纖維素鈉；並且

該潤滑劑係硬脂酸鎂。

在該第三和第四方面的另一個實施方式、以及包含於其中的實施方式中，該膠囊包含300 mg之化合物1形式II，該形式II基本上不含形式I和/或形式N。

在該第三和第四方面的另一個實施方式、以及包含於其中的實施方式中，化合物1係結晶非溶劑化物形式。在一個實施方式中，該結晶非溶劑化物係形式II，該形式II由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少一個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在一個實施方式中，該結晶非溶劑化物由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少一個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在另一個實施方式中，形式II由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少兩個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）

表徵。在另一個實施方式中，該結晶非溶劑化物由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少兩個X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵。在又另一個實施方式中，形式II由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少三個X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵。在又另一個實施方式中，該結晶非溶劑化物由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少三個X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵。在又另一個實施方式中，形式II由 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）之X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵。在又另一個實施方式中，該結晶非溶劑化物由 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）之X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵。在又另一個中，形式II由基本上類似於圖1之X射線粉末繞射圖譜（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵。在又另一個中，該結晶非溶劑化物由基本上類似於圖1之X射線粉末繞射圖譜（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵。

在該第三和第四方面的另一個實施方式、以及包含於其中的實施方式中，該膠囊包含 $300\text{ mg} \pm 5\%$ 之化合物1，其中化合物1係結晶非溶劑化物形式，其由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）的至少兩個X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵；其中該結晶非溶劑化物形式基本上不含形式I和/或形式N；其中形式I由選自 12.82° 、 15.74° 、 16.03° 、 16.63° 、 17.60° 、 25.14° 、 25.82° 和 26.44° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少三個X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵；並且其中形式N由選自 11.65° 、 11.85° 、 12.08° 、 16.70° 、 19.65° 和 23.48° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少三個X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵。

由於高載藥量，可以用最少數量的給藥單位遞送更高劑量之化合物

1，使得從方便、順應性和行銷角度來看其係實用的。此外，儘管有高載藥量，但該膠囊配製物顯示出優異的物理性能，這係由於黏合劑與濕法製粒製程參數的比例適當。此外，可溶性填充劑和不溶性填充劑的組合產生提供所希望的治療效果的顆粒強度、流動性能和崩散。

【圖式簡單說明】

圖1係化合物1的游離鹼形式II無水晶體之XRPD圖譜和預期指標化。

圖2說明了兩種劑量（500 mg、700 mg）的化合物1在穩態下之全血濃度。

圖3說明了與安慰劑相比，兩種劑量（500 mg、700 mg）的化合物1之代表性氧平衡曲線。

圖4說明了與安慰劑相比，兩種劑量（500 mg、700 mg）的化合物1之血紅蛋白（g/dL）隨時間之變化。

圖5說明了與安慰劑相比，兩種劑量（500 mg、700 mg）的化合物1之網狀紅血球隨時間之百分比（%）變化。

圖6說明了與安慰劑相比，兩種劑量（500 mg、700 mg）的化合物1之鐮形細胞隨時間之百分比（%）。

圖7提供了在 (A) 一天；(B) 二十八（28）天的時間段內來自用700 mg之化合物1治療的受試者之鐮形細胞之代表性圖像。

圖8說明了第28天的網狀紅血球相對於化合物1之全血濃度之百分比（%）變化。

圖9說明了化合物1全血濃度和對溶血效果的測量之間之線性關係：(A) 絕對網狀紅血球之%變化；(B) 游離膽紅素之%變化；(C) LDH之%變化；以及 (D) 血紅蛋白之%變化。

【實施方式】

相關申請的交叉引用

本申請要求於2015年12月4日提交的美國臨時申請案號62/263,554和於2016年8月16日提交的美國臨時申請案號62/375,832之優先權權益，該等申請案的每者的內容藉由引用以其全部內容特此結合。

除非另外定義，否則在此使用的所有技術和科學術語具有與熟習該項技術者通常所理解的相同的含義。所有專利案、申請案、公開的申請案以及其他出版物以其全部內容藉由引用併入本文。在本文中所用術語存在多個定義的情況下，除非另外說明，否則以在該部分中的那些定義為主。

定義

如在此使用的，除非另外指明，以下術語具有以下含義。

應當指出，如在本說明書和所附申請專利範圍中所使用的，單數形式“一/一個/一種（a/an）”和“該（the）”等包括複數指示物，除非在上下文中另有明確規定。

術語“約”或“大致”係指在由熟習該項技術者確定的具體數值的可接受的誤差範圍之內，其將部分取決於如何測量或確定所述數值。關於劑量，術語“約”或“大致”係指在1、2、3或4個標準差內。在某些實施方式中，術語“約”或“大致”係指在50%、30%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、或0.05%的給定劑量內。在某些實施方式中，術語“約”或“大致”係指在50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、或0.05%的劑量內。在某些實施方式中，術語“約”或“大致”係指在0.5%至1%的給定劑量內。

術語“給藥”係指將一藥劑引入到患者中。可以給予治療量，其可由治療醫師或類似人員確定。口服給藥途徑係較佳的。當與化合物或藥物組成物（以及語法等同物）一起使用時，相關術語和短語“給予”和“給藥”指的是直接給藥（可由醫學專業人員向患者給藥或由患者自身給藥）和/或間接給藥（可以係開藥物處方的行為）。例如，命令患者自身給藥和/或給患者提供藥物處方的醫師正在向患者給藥。不管怎樣，給藥使得必需向患者遞送該藥物。

化合物1的“結晶非溶劑化物”係2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)-甲氧基)苯甲醛的游離鹼的一結晶固體形式，例如在國際揭露案號WO 2015/120133 A1（參見例如，第3-9頁和第51-54頁）中所揭露之結晶形式I、形式II或物質N，將其揭露內容以其整體藉由引用併入本文。

“表徵”係指獲得數據，該數據可用來鑒定化合物之固體形式，例如鑒定該固體形式是非晶質的還是結晶的以及它係非溶劑化的還是溶劑化的。藉此表徵固體形式的過程涉及分析收集的關於多晶形式之數據，從而允許熟習該項技術者將一固體形式與含有該相同物質的其他固體形式區別開來。固體形式的化學特性常常可用溶液態技術如 ^{13}C NMR或 ^1H NMR確定。雖然該等技術可幫助鑒定一物質、和溶劑化物的溶劑分子，這樣的溶液態技術它們自身不能提供關於該固態的資訊。然而，存在著可用來提供關於固態結構的資訊並區分多晶型固體形式的固態分析技術，如單晶X-射線繞射法、X-射線粉末繞射（XRPD）、固態核磁共振（SS-NMR）、以及紅外和拉曼光譜、和熱技術如差示掃描量熱法（DSC）、固態 ^{13}C -NMR、熱重法（TG）、熔點、和熱台顯微術。

為了“表徵”化合物的固體形式，人們可以例如收集關於該化合物的固體形式之XRPD數據並將該等形式的XRPD峰進行比較。例如，例如將形式II與其他已知形式區分開來的峰的集合即為可以用來表徵形式II的峰的集合。熟習該項技術者將認識到，常常存在多種途徑，包括使用相同分析技術的多種途徑來表徵固體形式。還可以使用另外的峰（但不一定）來表徵該形式，一直到並包括整個衍射圖。儘管可以使用在整個XRPD圖譜內的所有峰來表徵這樣一種形式，可以並且典型地使用該等數據的子集來表徵該形式。

XRPD圖譜係具有在x-軸上的衍射角（典型地 $^{\circ} 2\theta$ ）和在y-軸上的強度的x-y曲線圖。可以使用在這種圖譜內的該等峰來表徵結晶固體形式。正如任何數據測量，在XRPD數據中存在著變異性。由於峰強度可能對樣品製備特別敏感（例如，粒徑、含濕量、溶劑含量、和優先取向效應影響該敏感性），該等數據常常僅僅由該等峰的衍射角表示，而不包括該等峰的強度，因此在不同條件下製備的相同物質的樣品可產生輕微不同的圖；這種變異性常常大於在衍射角方面的變異性。衍射角變異性同樣可以對樣品製備敏感。變異性的其他來源來自儀器參數和原始X-射線數據的加工：不同的X-射線儀器利用不同的參數運行，並且該等可導致來自相同固體形式的輕微不同的XRPD圖譜，並且類似地，不同的套裝軟體不同地加工X-射線數據，進而這也導致了變異性。該等和其他變異性來源對於藥學領域的普通技術人員來說係已知的。由於這樣的變異性來源，常常對XRPD圖譜中的衍射角賦予 $\pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 的變異性。

“包含”（“Comprising”）或“包含”（“comprises”）旨在表示該等組成物和方法包括敘述的要素，但不排除其他要素。當用以定義組

成物和方法時，“基本上由其組成”應意指排除對於說明目的的組合具有任一重要意義的其他元素。因此，基本上由如本文中定義的要素組成的組成物將不排除未實質性影響所要求的發明的一個或多個基本的且新穎的特徵的其他物質或步驟。“由.....組成”應意指排除多於痕量元素的其他成分和實質性方法步驟。由該等連接詞各自所界定的實施方式在本發明的範圍內。

術語“劑量”（“dose”或“dosage”）係指在一天內（24小時期間）給予患者的活性物質（例如，本文揭露的化合物1）的總量。所需劑量可以每天給予一次（例如以單次推注）。可替代地，所需劑量可以在全天中以適當的間隔以一個、兩個、三個、四個或更多個亞劑量給予，其中該等亞劑量的累積量等於在一天內給予的所需劑量的量。術語“劑量（dose）”和“劑量（dosage）”在本文中可互換使用。

術語“劑型”係指物理離散單位，每個單位含有與所需賦形劑相關的預定量的活性物質（例如，本文揭露之化合物1）。適合的劑型包括例如片劑、膠囊、丸劑等。

本揭露之膠囊包含賦形劑，如藥學上可接受的黏合劑、填充劑（也稱為稀釋劑）、崩散劑以及潤滑劑。賦形劑可以在藥物組成物中具有兩種或更多種功能。本文中對如具有某種功能的特定賦形劑（例如，填充劑、崩散劑等）的表徵不應理解為局限於該功能。關於賦形劑的另外的資訊可以在標準參考著作中找到，例如藥物賦形劑手冊（**Handbook of Pharmaceutical Excipients**），第3版（基布（**Kibbe**）編著，（2000），華盛頓：美國藥物協會（**American Pharmaceutical Association**））。

如本文所使用的“崩散劑”係指當配製物與例如胃腸液接觸時可破

碎或崩散該配製物的賦形劑。適合的崩散劑單獨地或組合地包括澱粉（包括預膠化澱粉和澱粉乙醇酸鈉）；黏土；矽酸鎂鋁；基於纖維素的崩散劑如粉狀纖維素、微晶纖維素、甲基纖維素、低取代羥丙基纖維素、羧甲纖維素、羧甲纖維素鈣、羧甲纖維素鈉和交聯羧甲基纖維素鈉；藻酸鹽；聚維酮；交聚維酮（crospovidone）；聚克立林鉀（polacrillin potassium）；樹膠如瓊脂、瓜爾膠、刺槐豆膠、梧桐膠、果膠和黃蓍膠；膠態二氧化矽；以及類似物。在一個實施方式中，該崩散劑係羧甲纖維素鈉。在一個實施方式中，該崩散劑係粉末纖維素、微晶纖維素、甲基纖維素或低取代的羥丙基纖維素、或其組合。在一個實施方式中，該崩散劑係羧甲纖維素、羧甲纖維素鈣、羧甲纖維素鈉或交聯羧甲基纖維素鈉、或其組合。在一個實施方式中，該崩散劑係交聯羧甲基纖維素鈉。

如本文所使用的潤滑劑係指在製粒過程中減少混合物和設備之間的摩擦的賦形劑。示例性潤滑劑單獨地或組合地包括山嶺酸甘油酯；硬脂酸及其鹽，包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣和硬脂酸鈉；氫化植物油；棕櫚酸硬脂酸甘油酯；滑石；蠟；苯甲酸鈉；乙酸鈉；富馬酸鈉；硬脂酸富馬酸鈉；PEG（例如，PEG 4000和PEG 6000）；泊洛沙姆（poloxamer）；聚乙烯醇；油酸鈉；十二烷基硫酸鈉；十二烷基硫酸鎂；及其類似物。在一個實施方式中，該潤滑劑係硬脂酸。在一個實施方式中，該潤滑劑係硬脂酸鎂。在一個實施方式中，該潤滑劑係以按該配製物重量計從約0.5%至約1.5%的量存在的硬脂酸鎂。在一個實施方式中，該潤滑劑係硬脂酸鎂。

在一個實施方式中，該潤滑劑以約：0.5%、0.75%、1%、1.25%、或1.5 w/w之量存在。在另一個實施方式中，該潤滑劑以約0.5% w/w之量存在。在另一個實施方式中，該潤滑劑以0.5% w/w（± 0.1%）的量存

在。在一個實施方式中，該潤滑劑以0.5% w/w ($\pm 0.2\%$) 的量存在。在這樣的實施方式中，該潤滑劑可以係硬脂酸鎂。

如本文所使用的黏結劑和黏合劑係指賦予摻合物足夠內聚力以允許正常加工操作（例如塗膠、潤滑、壓縮和包裝），但仍允許該配製物崩散並使組成物在攝取時能夠被吸收的賦形劑。示例性黏結劑和黏合劑單獨地或組合地包括阿拉伯膠；黃蓍膠；葡萄糖；聚右旋糖；澱粉，包括預膠化澱粉；明膠；改性纖維素，包括甲基纖維素、羧甲纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素（HPMC或羥丙甲纖維素）、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素和乙基纖維素；糊精，包括麥芽糖糊精；玉米蛋白；藻酸和藻酸鹽，例如藻酸鈉；矽酸鎂鋁；膨潤土；聚乙二醇（PEG）；聚環氧乙烷；瓜爾膠；多糖酸；及其類似物。

該一種或多種黏結劑以按該配製物重量計從約2%至約6%存在。在一個實施方式中，該一種或多種黏結劑係約2%、3%、4%、5%、或6% w/w。在另一個實施方式中，該黏合劑以該配製物的約4% w/w存在。在又另一個實施方式中，該黏合劑係羥丙甲纖維素。

如本文所用的填充劑係指在遞送之前用於稀釋感興趣的化合物的賦形劑。填充劑還可以用於穩定化合物，因為它們可以提供更穩定的環境。溶解在緩衝溶液（其也可以提供pH控制或維持）中的鹽在本領域中用作稀釋劑，該溶液包括但不限於磷酸鹽緩衝鹽水溶液。填充劑增加組成物的體積以促進壓縮或產生足夠用於膠囊填充的均勻混合的體積。代表性的填充劑包括例如，乳糖，澱粉，甘露醇，山梨糖醇，右旋糖，微晶纖維素（如Avicel®.）；磷酸氫鈣，磷酸氫鈣二水合物；磷酸三鈣，磷酸鈣；無水乳糖，噴霧乾燥的乳糖；預膠化澱粉，可壓縮糖（如Di-Pac®

(Amstar))；羥丙基甲基纖維素，乙酸羥丙基甲基纖維素硬脂酸酯，蔗糖基稀釋劑，糖粉；一水單鹼式硫酸鈣，二水合硫酸鈣；乳酸鈣三水合物，葡萄糖結合劑；水解穀物固體，直鏈澱粉；粉末纖維素，碳酸鈣；甘胺酸，高嶺土；甘露醇，氯化鈉；肌醇，膨潤土，以及類似物。該一種或多種填充劑以按該配製物重量計從約6%至約25%存在。在一個實施方式中，該一種或多種填充劑係約6%、7%、8%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、或25% w/w。在另一個實施方式中，該組成物包含約3.5% w/w之不溶性填充劑和約2.5% w/w之可溶性填充劑。在又另一個實施方式中，該不溶性填充劑係微晶纖維素，並且該可溶性填充劑係乳糖。

如本文所定義的，在指定化合物的質量的情況下，例如，“500 mg 之化合物 (1)”，該量係指以其游離鹼形式的化合物 (1) 之質量。

如本文所使用的術語“血紅蛋白”係指任何血紅蛋白蛋白，包括正常血紅蛋白 (Hb) 和網狀紅血球 (HbS)。

術語“鐮形細胞疾病” (SCD) 或“多種鐮形細胞疾病” (SCD) 係指一種或多種由網狀紅血球 (HbS) 介導的疾病，該網狀紅血球產生自血紅蛋白 (Hb) 中的單個點突變。鐮形細胞疾病包括鐮形細胞貧血、網狀紅血球C疾病 (HbSC)、鐮狀 β -加-地中海貧血 (HbS/ β) 以及鐮狀 β -0-地中海貧血 (HbS/ β 0)。

如本文所使用的“基本上不含”係指與 < 10%形式I和/或形式N，較佳的是 < 5%形式I和/或形式N；並且最較佳的是其係指 < 2%形式I和/或形式N相關的化合物1的非溶劑化物形式II。化合物1之形式I由在12.82°、15.74°、16.03°、16.63°、17.60°、25.14°、25.82°和26.44° 2 θ (各 $\pm$

0.2° 2 θ) 處的至少三個X射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射) 表徵; 並且化合物1之形式N由在11.65°、11.85°、12.08°、16.70°、19.65°和23.48° 2 θ (各 $\pm$ 0.2° 2 θ) 處的至少三個X射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射) 表徵。

“治療有效量”或“治療量”係指當向患有病症的患者給藥時一藥物或藥劑之量，其將具有預期的治療效果，例如減輕、改善、緩和或消除該病症在該患者中的一種或多種表現。完整的治療效果不一定藉由一個劑量的給藥而出現，而是可以僅在一系列劑量的給藥之後出現，並且能以一個劑量形式或其多個劑量形式給予。例如，600 mg的藥物能以單個600 mg膠囊或兩個300 mg膠囊給予。因此，可按一次或多次給藥的形式給予治療有效量。例如而不限沈，在治療與血紅蛋白S相關的障礙的背景下，藥劑的治療有效量係指減輕、改善、緩和、或消除患者體內與血紅蛋白S相關的障礙的一種或多種表現的該藥劑之量。

術語“藥學上可接受的”總體上係指對於體內較佳的是人類給藥，係安全且非毒性的。

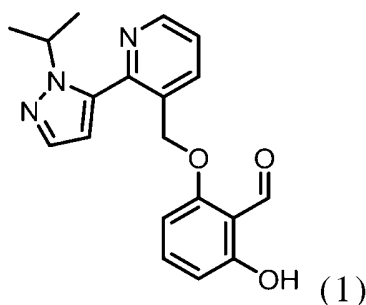
“受試者”或“患者”係指人類。

“治療” (“Treatment”)、“治療” (“treating”)、和“治療” (“treat”) 被定義為用一藥劑作用於疾病、障礙、或病症，以便減少或改善該疾病、障礙、或病症的有害的或任何其他不希望的作用和/或其症狀。如本文所使用的治療覆蓋了人類患者的治療，並且包括：(a) 降低在被確定對疾病易感但尚未被診斷為患有病症的患者中該病症之發生風險，(b) 阻止該病症的發展和/或 (c) 減輕該病症，即，引起該病症的消退和/或減輕該病症的一種或多種症狀。出於治療鐮形細胞疾病之目的，有益的或所希望的臨床結果包括但不限於，多譜系 (multilineage) 血液學

改善、需要的輸血次數減少、感染減少、出血減少等等。出於治療間質性肺纖維化的目的，有益的或所希望的臨床結果包括但不限於，缺氧減少、纖維化減少等等。

化合物及應用

化合物1係2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)-甲氧基)苯甲醛，其具有以下化學式：



（以下稱為“化合物1”或GBT440，其中該等術語可互換使用）或其互變異構體。

可以根據例如國際揭露案號WO 2015/031285 A1（參見例如，第14-17頁）和WO 2015/120133 A1（參見例如，第32-35頁）中描述的方法製備化合物1，將其揭露內容以其整體藉由引用併入本文。

化合物1的游離鹼可以作為一種或多種結晶形式獲得，如例如在國際公開案號WO 2015/031285 A1（參見例如，第19-24頁）和WO 2015/120133 A1（參見例如，第3-9和51-54頁）中描述的那些，包括下面描述的形式II。

形式II

除了以上提供的XRPD，該結晶化合物1由如藉由差示掃描量熱法所測量的在 $(97 \pm 2)^\circ\text{C}$ 處的吸熱峰表徵。在某些實施方式中，結晶化合物1的游離鹼的結晶形式II由如藉由差示掃描量熱法測量的在 $(97 \pm 2)^\circ\text{C}$

處的吸熱峰下方的溫度處的熱事件的基本缺乏表徵。在某些實施方式中，結晶化合物1的游離鹼的結晶形式II由在 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 或 23.92° 2θ 的一個或多個處之X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在某些實施方式中，結晶化合物1的游離鹼的結晶非溶劑化物由在 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 或 23.92° 2θ 的一個或多個處之X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在某些實施方式中，結晶化合物1的游離鹼的結晶形式II由基本上類似於圖1之X射線粉末繞射圖譜（Cu K α 輻射）表徵。在某些實施方式中，結晶化合物1的游離鹼的結晶非溶劑化物由基本上類似於圖1之X射線粉末繞射圖譜（Cu K α 輻射）表徵。

在某些實施方式中，結晶化合物1的游離鹼的結晶形式II由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）的至少一個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在某些實施方式中，結晶化合物1的游離鹼的結晶形式II由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）的至少兩個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在某些實施方式中，結晶化合物1的游離鹼的結晶形式II由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）的至少三個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。

在某些實施方式中，結晶化合物1的游離鹼的結晶非溶劑化物由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）的至少一個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在某些實施方式中，結晶化合物1的游離鹼的結晶非溶劑化物由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）的至少兩個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在某些實施方式中，結晶化合物1的游離鹼的結晶非溶劑化物由選自 13.37° 、

14.37°、19.95°和23.92° 2 θ （各 $\pm$ 0.2° 2 θ ）的至少三個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。

在某些實施方式中，結晶化合物1的游離鹼的結晶非溶劑化物基本上不含形式I和/或形式N；其中形式I由選自12.82°、15.74°、16.03°、16.63°、17.60°、25.14°、25.82°和26.44° 2 θ （各 $\pm$ 0.2° 2 θ ）中的至少三個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵；並且其中形式N由選自11.65°、11.85°、12.08°、16.70°、19.65°和23.48° 2 θ （各 $\pm$ 0.2° 2 θ ）中的至少三個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。

在某些實施方式中，形式II由如下表1中所示的1個、2個、3個、4個、或更多個峰表徵。

表1：對於形式II的觀察峰，XRPD文件613881。

°2 θ	空間（Å）	強度（%）
5.62 $\pm$ 0.20	15.735 $\pm$ 0.581	24
12.85 $\pm$ 0.20	6.888 $\pm$ 0.108	22
12.97 $\pm$ 0.20	6.826 $\pm$ 0.106	21
13.37 $\pm$ 0.20	6.622 $\pm$ 0.100	100
14.37 $\pm$ 0.20	6.162 $\pm$ 0.087	56
15.31 $\pm$ 0.20	5.788 $\pm$ 0.076	21
16.09 $\pm$ 0.20	5.507 $\pm$ 0.069	23
16.45 $\pm$ 0.20	5.390 $\pm$ 0.066	69
16.75 $\pm$ 0.20	5.294 $\pm$ 0.064	32
16.96 $\pm$ 0.20	5.227 $\pm$ 0.062	53
19.95 $\pm$ 0.20	4.450 $\pm$ 0.045	39

20.22 ± 0.20	4.391 ± 0.043	20
23.18 ± 0.20	3.837 ± 0.033	38
23.92 ± 0.20	3.721 ± 0.031	41
24.40 ± 0.20	3.648 ± 0.030	44
24.73 ± 0.20	3.600 ± 0.029	22
24.99 ± 0.20	3.564 ± 0.028	50
25.12 ± 0.20	3.545 ± 0.028	28
25.39 ± 0.20	3.509 ± 0.027	51
25.70 ± 0.20	3.466 ± 0.027	21
26.19 ± 0.20	3.403 ± 0.026	27
26.72 ± 0.20	3.336 ± 0.025	30
27.02 ± 0.20	3.300 ± 0.024	25
27.34 ± 0.20	3.262 ± 0.024	23
28.44 ± 0.20	3.138 ± 0.022	20

在某些實施方式中，化合物1用於治療如本文所述的鐮形細胞疾病。在某些實施方式中，如本文提供的任何實施方式中所述的化合物1之多晶型物用於治療鐮形細胞疾病。在某些實施方式中，如本文提供的任何實施方式中所述的結晶化合物1的游離鹼的多晶型物用於治療鐮形細胞疾病。在某些實施方式中，如本文提供的任何實施方式中所述的結晶化合物1的游離鹼的結晶形式II用於治療鐮形細胞疾病。在某些實施方式中，根據如本文所述的任何藥物配製物、劑型、和/或劑量方案進行治療。在某些實施方式中，這樣的治療包括向受試者給予或準備向該受試者給予如本文所述的2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)-甲氧基)苯甲醛或

其多晶型物。

因此，本文提供了一種用於治療患者的鐮形細胞疾病之方法，該方法包括向該患者給予化合物1。在某些實施方式中，以從約500 mg/天至約1500 mg/天之劑量給予該化合物。在某些實施方式中，以從約600 mg/天至約900 mg/天之劑量給予該化合物。在某些實施方式中，以約600 mg/天之劑量給予該化合物。在某些實施方式中，以約900 mg/天、或約1200 mg/天、或約1500 mg/天之劑量給予該化合物。在某些實施方式中，以600 mg/天之劑量給予該化合物。在某些實施方式中，以900 mg/天、1200 mg/天或1500 mg/天之劑量給予該化合物。在某些實施方式中，每天給予一次該化合物。在某些實施方式中，該化合物係如本文提供的任何實施方式中所述的化合物1之結晶非溶劑化物形式。

因此，本文還提供了用於在治療鐮形細胞疾病中使用的化合物1。在某些實施方式中，將約900 mg/天至約1500 mg/天的該化合物用於治療。在某些實施方式中，將約900 mg/天、約1200 mg/天、或約1500 mg/天的該化合物用於治療。在某些實施方式中，將900 mg/天、1200 mg/天、或1500 mg/天的該化合物用於治療。在某些實施方式中，將該化合物以單次劑量用於治療。在某些實施方式中，該化合物係如本文提供的任何實施方式中所述的化合物1的結晶非溶劑化物形式。在某些實施方式中，製備該化合物用作藥物，例如如本文所述的藥物配製物或劑型。

藥物配製物和劑型

在另一方面，以藥物配製物給予化合物1。因此，本文提供了包含藥學上可接受的賦形劑和本文揭露之化合物之藥物配製物。在某些實施方式中，該藥物配製物包括化合物1之結晶游離鹼非溶劑化物，其包括例如結

晶形式II。適合的配製物係描述於例如國際揭露案號WO 2015/031284 A1（參見例如，第18-21和28-29頁）中的那些，將其揭露內容以其整體藉由引用併入本文。

這樣的配製物可被製備用於不同的給藥途徑。儘管可能最經常使用適合用於口服遞送的配製物，但是可以使用的其他途徑包括靜脈內、肌內、腹膜內、皮內、以及皮下途徑。用於給予在此所述的任何化合物的適合的劑型包括片劑、膠囊劑、丸劑、粉劑、不經腸道的劑型、和口腔液體，包括懸浮液、溶液和乳劑。也可以使用持續釋放劑型。可以使用係本領域中的標準的方法來製備所有劑型（參見，例如，雷明頓製藥科學（Remington's Pharmaceutical Sciences），第16版，A. 奧斯陸（Oslo）編輯，伊斯頓，賓夕法尼亞州，1980）。由於片劑和膠囊易於給藥，所以它們代表了最有利的口服劑量單位形式。

藥學上可接受的賦形劑通常係非毒性的，幫助給予，並且不會不利地影響化合物1的治療益處。此類賦形劑可以係任何固體、液體、半固體或在氣溶膠組成物的情況下係熟習該項技術者通常可用的氣體賦形劑。藉由常規手段使用本領域中已知的方法製備本文揭露的該等藥物組成物。

本文揭露的該等配製物可以與在藥物製劑中常採用的任何媒介物和賦形劑結合使用，例如，滑石、阿拉伯膠、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、可可油、水性或非水性溶劑、油、石蠟衍生物、乙二醇等。還可以將著色劑以及調味劑添加至製劑，特別是用於口服給藥的那些製劑。溶液可以使用水或生理學上可相容的有機溶劑如乙醇、1,2-丙二醇、聚乙二醇、二甲亞砜、脂肪醇、甘油三酯、甘油的偏酯等等製備。

固體藥物賦形劑包括澱粉、纖維素、羥丙基纖維素、滑石、葡萄

糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、水稻、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、氯化鈉、乾燥脫脂牛奶等等。液體和半固體賦形劑可以選自甘油、丙二醇、水、乙醇以及各種油，包括石油、動物、植物或合成來源的那些，例如，花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。在某些實施方式中，在此提供的組成物包括 α -生育酚、阿拉伯膠、和/或羥丙基纖維素中的一種或多種。

劑型中的活性成分的量可以根據因素而不同，該等因素例如但不限於向患者給予的途徑。在某些實施方式中，本文提供的該等劑型包括量為約10、約20、約30、約40、約50、約100、約150、約200、約250、約300、約400、或約500 mg之化合物1。在某些實施方式中，本文提供的該等劑型包括量為約：500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、或1500 mg之化合物1。在某些實施方式中，本文提供的該等劑型包括量為約：1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、或1500 mg之化合物1。在某些實施方式中，本文提供的該等劑型包括量為約50、約100、或約300 mg之化合物1。在某些實施方式中，本文提供的該等劑型包括量為約300、約600、約900、約1200、或約1500 mg之化合物1。在某些實施方式中，本文提供的該等劑型包括量為300 mg $\pm$ 10%之化合物1。在某些實施方式中，本文提供的該等劑型包括量為300 mg $\pm$ 5%之化合物1。

在一個實施方式中，提供了以上概述（及其實施方式）中所述的膠囊劑型。藉由如下所述的濕法製粒方法製備膠囊中的配製物。

分配

將除了潤滑劑之外的所有成分通過20目篩網過篩以除去任何結塊。
將該潤滑劑通過40目篩網過篩。

高剪切濕法製粒（**HSWG**）和流化床乾燥

將在分配步驟中篩選的除潤滑劑之外的所有成分以預定的順序添加到濕法製粒碗中。將該等成分在製粒碗中僅使用葉輪進行混合預定時間，以形成均勻的乾燥混合物。對於該乾燥混合物，以預定速率和量使用水作為黏合溶液，同時使用葉輪和切碎機帶來的高剪切力以預定速度進行混合。在添加所需量的水後，以預定速度和時間使用葉輪和切碎機兩者將濕製顆粒捏合或濕法成團。然後將獲得的濕製顆粒轉移到流化床乾燥器中進行乾燥。乾燥顆粒直至達到藉由乾燥失重（**LOD**）測量的所希望的乾燥水平

共研磨或定尺寸以及摻合

然後使用具有預定篩網尺寸和速度的共研磨機將來自**HSWG**和**FBD**步驟的乾燥的顆粒進行定尺寸。共研磨機被用作定尺寸步驟以確保大顆粒結塊的解聚集並有助於實現均勻的粒度分佈。然後將該等乾燥的顆粒與潤滑劑一起在V-摻合器中摻合持續預定時間，直到獲得同質的均勻摻合物。然後將最終摻合物轉移至封裝過程。

封裝、包裝及貼標籤

根據規模和實用性，使用半自動/手動封裝器或自動封裝器將最終的顆粒摻合物填充到膠囊中。將目標重量為350 mg的顆粒（含有300 mg的API）填充到每個空膠囊中以製備300 mg強度的膠囊。填充的膠囊被拋光，隨後進行重量檢查和目視檢查外觀以除去任何有缺陷的膠囊。然後將膠囊包裝在100 cc高密度聚乙烯（**HDPE**）瓶中，每瓶30個膠囊。將該等

HDPE瓶用具有襯墊的防兒童開啟的聚丙烯（PP）螺旋蓋封閉。根據地方法規，將適當的標籤施加在該等HDPE瓶上。

膠囊劑型

在某些實施方式中，該膠囊劑型包括：

- (i)從約65%至約93% w/w之化合物1或其多晶型物；以及
- (ii)從約2%至約10% w/w黏合劑；

其中w/w係相對於配製物的總重量（不包括膠囊的重量）計。關於膠囊配製物；“約”係指給定範圍或值之 $\pm 10\%$ 。

在某些實施方式中，該膠囊劑型進一步包括從約2%至約10%之崩散劑。

在某些實施方式中，該膠囊劑型進一步包括從約2%至約10%之崩散劑和約2%至35%之填充劑。

在某些實施方式中，該膠囊劑型包括：

- (i)從約65%至約86% w/w之化合物1或其多晶型物；
- (ii)從約2%至約6% w/w黏合劑；
- (iii)從約6%至約25% w/w填充劑；
- (iv)從約2%至6% w/w崩散劑；以及
- (iv)從約0.5%至約1.5% w/w潤滑劑；

其中w/w係相對於配製物的總重量（不包括膠囊的重量）計。關於膠囊配製物；“約”係指給定範圍或值之 $\pm 10\%$ 。

在某些實施方式中，該膠囊劑型包括：

- (i)從約65%至約86% w/w之化合物1或其多晶型物；
- (ii)從約2%至約6% w/w黏合劑；

(iii)從約3.5%至約25% w/w不溶性填充劑，或2.5%至25% w/w之可溶性填充劑，或2.5%至25%的可溶性填充劑或不溶性填充劑之組合；

(iv)從約2%至6% w/w崩散劑；以及

(iv)從約0.5%至約1.5% w/w潤滑劑。

在某些實施方式中，該膠囊劑型包括：

(i)約86% w/w之化合物1或其多晶型物；

(ii)約4% w/w黏合劑；

(iii)約3.5% w/w之不溶性填充劑和2.5% w/w之可溶性填充劑；

(iv)約3.5% w/w崩散劑；以及

(iv)約0.5% w/w潤滑劑。

在某些實施方式中，該膠囊劑型包括：

(i) 85.71% w/w 的化合物1或其多晶型物；

(ii) 4% w/w黏合劑；

(iii) 3.64% w/w之不溶性填充劑和2.65% w/w之可溶性填充劑；

(iv) 2.65% w/w崩散劑；以及

(iv) 0.5% w/w潤滑劑。

在某些實施方式中：

化合物1係基本上不含形式I和/或形式N的形式II；

該黏合劑係羥丙甲纖維素；

該不溶性填充劑係微晶纖維素

該可溶性填充劑係乳糖單水合物；

該崩散劑係交聯羧甲基纖維素鈉；並且

該潤滑劑係硬脂酸鎂。

在某些實施方式中，該膠囊包含300 mg之化合物1形式II，該形式II基本不含形式I和/或形式N。

在某些實施方式中，化合物1係結晶非溶劑化物形式。在一個實施方式中，該結晶非溶劑化物係形式II，該形式II由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少一個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在一個實施方式中，該結晶非溶劑化物由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少一個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在另一個實施方式中，形式II由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少兩個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在另一個實施方式中，該結晶非溶劑化物由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少兩個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在又另一個實施方式中，形式II由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各自 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少三個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在又另一個實施方式中，該結晶非溶劑化物由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少三個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在又另一個實施方式中，形式II由 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）之X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在又另一個實施方式中，該結晶非溶劑化物由 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）之X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。在又另一個中，形式II由基本上類似於圖1之X射線粉末繞射圖譜（Cu K α 輻射）表徵。在又另一個中，該結晶非溶劑化物由基本上類似於圖1之X射線粉末繞射圖譜（Cu K α 輻射）表徵。

在某些實施方式中，該膠囊包含 $300 \text{ mg} \pm 5\%$ 之化合物1，其中化合

物1係結晶非溶劑化物形式，該結晶非溶劑化物形式由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少兩個X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵；其中該結晶非溶劑化物形式基本上不含形式I和/或形式N；其中形式I由選自 12.82° 、 15.74° 、 16.03° 、 16.63° 、 17.60° 、 25.14° 、 25.82° 和 26.44° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少三個X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵；並且其中形式N由選自 11.65° 、 11.85° 、 12.08° 、 16.70° 、 19.65° 和 23.48° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少三個X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵。

劑量

給予患者的本文揭露的該等化合物的劑量可以服從衛生保健從業者之判斷。本文揭露的該等化合物的劑量根據以下因素而變化，例如：待治療、預防或控制的具體適應症；患者的年齡和狀況；以及所使用的第二活性劑的量（如果有的話）。

在某些實施方式中，以從約500 mg/天至約1500 mg/天之劑量給予該化合物（例如，化合物1）。在一個實施方式中，以約1100、約1200、約1300、約1400、或約1500 mg/天之劑量給予該化合物。在某些實施方式中，以約500、約550、約600、約650、約700、約750、約800、約850、約900、約950、約1000、約1050、約1100、約1150、約1200、約1250、約1300、約1350、約1400、約1450、或約1500 mg/天之劑量給予該化合物。在某些實施方式中，以約1050、約1100、約1150、約1200、約1250、約1300、約1350、約1400、約1450、或約1500 mg/天之劑量給予該化合物。在某些實施方式中，以約500、約550、約600、約650、約700、約750、約800、約850、約900、約950、或約1000 mg/天之劑量給

予該化合物。在某些實施方式中，以約600、約650、約700、約750、約800、約850、或約900 mg/天之劑量給予該化合物。在某些實施方式中，以從約500 mg/天至約900 mg/天之劑量給予該化合物。在某些實施方式中，以從約600 mg/天至約900 mg/天之劑量給予該化合物。在某些實施方式中，以約700 mg/天之劑量給予該化合物。在某些實施方式中，以約600 mg/天之劑量給予該化合物。在某些實施方式中，以約900 mg/天之劑量給予該化合物。在某些實施方式中，以約1200 mg/天之劑量給予該化合物。在某些實施方式中，以約1500 mg/天之劑量給予該化合物。

在某些實施方式中，按mg/Kg患者體重給予該化合物（例如，化合物1），例如，從約5至約50 mg/Kg正在治療的患者體重/天，從約10至約40 mg/Kg/天，從約15至約30 mg/Kg/天，從約15至約25 mg/Kg/天，約5至約10 mg/Kg/天，約10至約15 mg/Kg/天，約15至約20 mg/Kg/天，約20至約25 mg/Kg/天，約25至約30 mg/Kg/天，約30至約40 mg/Kg/天，或約40至約50 mg/Kg/天。

該劑量可以按單次推注，或者在全天中以適當的間隔以一個、兩個、三個、四個或更多個亞劑量來給予。例如，如果待給予的劑量為900 mg/天或1500 mg/天，則可同時分別地給予全部900 mg或1500 mg。可替代地，該900 mg劑量可以作為例如三個單獨的亞劑量，每個亞劑量為300 mg來給予，其中在早晨給予第一亞劑量，在同一天的下午給予第二亞劑量，並且在同一天的晚上給予第三亞劑量，這樣使得一天給予的累積量為900 mg。

實例

藉由以下非限制性實例來說明本文揭露之某些實施方式。

實例1：

以下實例提供了化合物1（GBT440）在健康受試者和患有鐮形細胞疾病的患者中的耐受性和藥物動力學的I期隨機的、安慰劑對照的、雙盲的、單次和多次遞增的劑量研究。

目的：

主要結果測量值：

- 與基線相比，藉由不良事件（AE）的頻率和嚴重程度以及生命體征、12導聯心電圖（ECG）和實驗室評估的變化來評估的安全性[時間範圍：30天]

次要結果測量值：

- GBT440的濃度時間曲線（AUC）下的血液和血漿面積[時間範圍：30天]

- GBT440的血液和血漿最大濃度（C_{max}）[時間範圍：30天]

- GBT440的血漿和血漿達到最大濃度之時間（T_{max}）[時間範圍：30天]

- GBT440佔據或修改的血紅蛋白百分比[時間範圍：30天]

- 在健康志願者進行運動測試後，心率和脈搏血氧定量從基線之變化[時間範圍：30天]

其他結果測量值：

- 離體條件下鐮形細胞之百分比[時間範圍：30天]

- GBT440對由LDH、直接膽紅素、血紅蛋白和網狀紅血球計數而測量的溶血之作用[時間範圍：30天]

- 根據視覺類比評分法測量的疼痛從基線之變化[時間範圍：30天]

- 根據問卷測量的疲勞從基線之變化[時間範圍：30天]
- 根據6分鐘步行測試而測量之運動能力[時間範圍：30天]

方法學：

實驗：GBT440

- 受試者隨機化為6：2接受每日口服給予GBT440或安慰劑持續1天（單劑量）和長達28天（多劑量）

安慰劑比較器：安慰劑

- 受試者隨機化為6：2接受每日口服給予GBT440或安慰劑持續1天（單劑量）和長達28天（多劑量）

受試者數：128名

標準：

納入標準：

- 具有非生育潛力的健康男性或女性；18歲至55歲；係非吸煙者，並且在篩選前3個月內沒有使用過尼古丁產品。
- 男性或女性，18歲至60歲，具有不需要慢性輸血治療的鐮形細胞疾病（血紅蛋白SS）；在篩選前30天內沒有住院治療或在篩選前30天內未接受輸血；如果該劑量在篩選前已經穩定3個月，則允許受試者同時使用羥基脲。

排除標準：

- 具有臨床相關歷史或呈現為呼吸的、胃腸的、腎臟的、肝的、血液學的、淋巴的、神經的、心血管的、精神病學的、肌骨骼的、泌尿生殖的、免疫學的、皮膚學的、結締組織疾病或障礙的受試者。
- 每週消耗超過14（女性受試者）或21（男性受試者）單位的酒精

的受試者。

- 在入院90天內在任何臨床試驗中使用任何研究產品的受試者或在延長隨訪期間的受試者。

- 在第一次給藥的4週內使用處方藥的健康受試者或在第一次給藥的7天內使用不包括常規維生素的非處方藥的健康受試者。

- 每天吸煙 > 10支香煙的患有鐮形細胞疾病之受試者；在篩選時具有血紅蛋白水平 < 6 mg/dL或 > 10 mg/dL的受試者；在篩選時具有天冬胺酸轉胺酶（AST）、丙胺酸轉胺酶（ALT）、或鹼性磷酸酶（ALK）> 3x正常參考範圍上限（ULN）的受試者；具有中度或重度腎功能障礙的受試者。

測試產品、劑量以及給藥途徑：

在2個強度（50 mg和100 mg）下的化合物1口服膠囊

劑量：300 mg、500 mg、600 mg、700 mg、900 mg、或1000 mg/天

可替代地，還可以使用以下劑量：900 mg、1200 mg、或1500 mg/天。

實例2

以下實施方式提供了來自如實例1中所述的研究的藥物動力學結果。

如下進行全血分析。將50 µL稀釋的全血與20 µL的乙腈中的GBT1592（GBT440-D7）溶液進行混合。將0.3 mL的0.1 M檸檬酸鹽緩衝溶液（pH 3）添加到樣品中，藉由渦旋簡單混合該樣品，隨後超音波處理10分鐘。將2.0 mL甲基三級丁基醚（MTBE）添加到樣品中，並將該樣品加帽，並藉由高速渦旋20分鐘充分混合。然後將該樣品在3300 rpm下

在室溫下離心10分鐘。然後將0.2 mL的經過離心的樣品的透明有機層轉移至乾淨的96孔2-mL板中，並將溶劑蒸發至乾燥。將乾燥的提取物在0.2 mL的乙腈/甲醇/水/DMSO（225：25.0：250：50.0）的混合物中重構，並充分混合。藉由液相層析質譜（LCMS）來分析所得的重構提取物。

對於LCMS，將Sciex API 4000 LC-MS-MS裝備有HPLC柱。針對 m/z 345.2→159.1 GBT1592（GBT440-D7）內標產物離子的峰面積來測量 m/z 338.1→158.1 GBT440產物離子的峰面積。

如下針對藥物動力學參數和RBC：血漿比率來分析如上所述獲得的全血樣品。

使用Phoenix WinNonlin軟體計算終末半衰期和其他藥物動力學參數。表觀終末半衰期（ $t_{1/2}$ ）值被計算為 $\ln(2)/k$ ，其中 k 係終末消除速率常數，其藉由對濃度對時間的自然對數（ $\ln$ ）的曲線的末端進行線性回歸而獲得。

使用下面等式計算RBC：血漿比率。

等式1：

$$\frac{RBC}{PL} = \frac{\frac{BL}{PL} - (1 - Hct)}{Hct}$$

在等式1中， RBC 係紅細胞中GBT440的濃度； PL 係藉由血漿樣品分析獲得的血漿中的GBT440的濃度； BL 係藉由全血樣品分析獲得的全血中的GBT440的濃度；並且 Hct 係血細胞比容值。

圖2說明了兩種劑量（500 mg、700 mg）的化合物1（GBT440）在穩態下的代表性全血濃度。

在單次和多次給藥後觀察到GBT440的劑量成比例增加。自該等藥物

動力學研究可知，GBT440在全血中的半衰期被確定為在健康受試者中是約3天，在SCD受試者中是1.6天。在該等測試的受試者中，觀察到GBT440 RBC：血漿比率為約75：1。該等藥物動力學結果支持每日一次給藥。

實例3

以下實例呈現了用來自如實例1中所述的研究的化合物1（GBT440）給藥後的血紅蛋白氧平衡結果（例如，氧平衡曲線）。

全血血氧測量用於測量氧平衡。將來自健康志願者和鐮形細胞疾病（SCD）患者的血液吸入1.8 mL檸檬酸鈉管中。將該等樣品在進行血氧測量前在4°C下儲存過夜。基於血液的血細胞比容，將50 µL或100 µL的血液稀釋到5 mL的37°C TES緩衝液（30 mM TES，130 mM NaCl，5 mM KCl，pH 7.4，在25°C下）中。將稀釋的樣品載入到TCS Hemox分析器試管中，並使用壓縮空氣充氧持續20分鐘。充氧後，使用氮氣對該等樣品進行去氧，直到pO₂達到1.6毫米汞柱（mm Hg）。在該去氧步驟期間，使用TCS Hemox分析軟體（HAS）將數據收集到氧平衡曲線（OEC）文件中。然後分析OEC文件，以獲得p50（樣品中50%的血紅蛋白的氧分壓被O₂飽和）和p20（樣品中20%的血紅蛋白的氧分壓被O₂飽和）。然後使用Δp20值（p20_{初始劑量} - p20_{樣品時間}）計算% Hb修飾。

圖3說明了與安慰劑相比，兩種劑量（500 mg、700 mg）的化合物1（GBT440）的代表性氧平衡曲線。如該圖所示，化合物1的給予導致氧平衡曲線的左移：SCD受試者右移；p50移位到正常範圍。還如該圖所示，血紅蛋白修飾與劑量成正比。

實例4：

以下實例呈現了以下結果，該等結果顯示在用來自如實例1中所述的研究的化合物1（GBT440）給藥後血紅蛋白隨時間之變化。

圖4說明了與安慰劑相比，針對兩種劑量（500 mg、700 mg）的化合物1（GBT440）的血紅蛋白（g/dL）隨時間之變化。如該圖所示，GBT 440治療導致血紅蛋白水平的快速和進行性升高。稍後時間點的下降可能與去除緻密細胞有關並與溶血恢復無關。與500 mg相比，GBT440的較高劑量水平（700 mg）顯示出更好的響應的趨勢。該等結果顯示溶血的減少提高了血紅蛋白水平。

實例5：

以下實例呈現了以下結果，該等結果顯示在用來自如實例1中所述的研究的化合物1（GBT440）給藥後網狀紅血球隨時間之變化（例如，網狀紅血球之百分比變化）。

圖5說明了與安慰劑相比，針對兩種劑量（500 mg、700 mg）的化合物1（GBT440）的網狀紅血球隨時間的百分比（%）變化。如該圖所示，GBT 440治療導致網狀紅血球的顯著降低，這與溶血的減少一致。網狀紅血球計數的減少表明紅細胞壽命的增加。

實例6：

以下實例呈現了以下結果，該等結果顯示在用來自如實例1中所述的研究的化合物1（GBT440）給藥後循環的鐮形細胞隨時間之變化（例如，循環的鐮形細胞之百分比變化）。

圖6說明了與安慰劑相比，針對兩種劑量（500 mg、700 mg）的化合物1（GBT440）的鐮形細胞隨時間的百分比（%）。如該圖所示，基線鐮形細胞計數係可變的（1.1%至19.4%）。還如該圖所示，GBT440治療

減少了在28天給藥期間維持的外周血中的鐮形細胞。該等結果顯示溶血的減少提高了血紅蛋白水平。

該實例還提供了以下結果，該等結果顯示在用來自如實例1中所述的研究的化合物1（GBT440）給藥後循環的鐮形細胞隨時間之變化（例如，循環的鐮形細胞之百分比變化）。

為了量化不可逆鐮形化細胞（ISC），隨機選擇6個不同的視野，並在40X放大倍數下對每個載玻片成像。每個視野包含100個至300個細胞，並且針對每個血塗片載玻片計數 > 500個細胞（在3個或更多個視野中）。將具有不規則的或尖銳的邊緣的經典鐮刀形或呈現線性（長度等於或大於寬度的3倍）的細胞計數為鐮狀。將具有光滑圓形邊緣的橢圓紅細胞（也呈現線性，但長度約為寬度的兩倍）計為正常。一般來說，將具有尖彎曲的孤立的非盤狀細胞計數為鐮狀。填充在由於包裝而呈現非盤狀的類群中的細胞不被計為鐮狀，因為它們藉由改變形狀顯示可變形性以適應周圍細胞。

鐮形細胞的形態學標準包括以下類別：(1)具有不規則的或尖銳的邊緣的非盤狀不規則形狀的細胞；(2)長度大於寬度的兩倍且具有不規則的或尖銳的邊緣的橢圓紅細胞；和 (3)不規則形狀的橢圓紅細胞。

圖7提供了在(A)一天、和(B)二十八（28）天的時間內來自用700 mg之化合物1（GBT440）治療的受試者的代表性圖像。如該圖所示，外周血塗片中鐮形細胞顯著減少。

實例7：

以下實例呈現了以下結果，該等結果顯示作為來自如實例1中所述的研究的化合物1（GBT440）的全血濃度的函數，第28天網狀紅血球的變

化。

觀察到在暴露和血液學效應之間的最強相關性與網狀紅血球計數的變化（被認為是RBC生存的最佳生物標誌物）。

圖8說明了至第28天的網狀紅血球相對於化合物1（GBT440）的全血濃度的百分比（%）變化（來自500 mg和700 mg劑量水平的PK數據； R^2 約是0.56）。如該圖所示，較高的GBT440暴露導致網狀紅血球計數更加顯著地減少。

上述實例1-7中針對化合物1（GBT440）提供的結果表明有利的藥物動力學數據（例如，長末端 $t_{1/2}$ ）、離體抗鎌形細胞活性、提高血紅蛋白水平的能力以及減少網狀紅血球計數的能力。此外，該等實例中提供的結果表明，GBT440全血濃度遠高於血漿濃度（RBC：血漿比率約是75：1），這與GBT440對血紅蛋白的高親和力和特異性一致。該等結果支持潛在的化合物1（GBT440）成為有益的治療劑，適合於以所揭露的劑量每日一次給藥，用於治療SCD。

實例8：

以下實例呈現了基於PK/PD建模和溶血測量的化合物1（GBT440）之響應分析。

使用來自對應於群組11（700 mg QD x 28天）、12（500 mg QD x 28天）和14（500 mg BID x 28天）的具有SCD的受試者的PK和PD數據開發PK/PD模型，該等受試者參與以上實例1中所述之研究。開發該PK/PD模型以表徵化合物1（GBT440）暴露、安慰劑以及溶血測量（例如，網狀紅血球計數、血紅蛋白、游離膽紅素和LDH）之間之關係。使用藥物/劑量或濃度依賴性抑制（例如膽紅素、網狀紅血球、和LDH）或者

藥物/劑量或濃度依賴性刺激（例如血紅蛋白）的間接響應模型來表徵藥物效應。探索了線性和非線性模型（最大效應，例如 $E_{\max}$ 模型和S形 $E_{\max}$ 模型），同時該模型之PK部分保持固定（例如，順序分析）。用於溶血測量的該PK/PD模型顯示在下面的等式中。

等式2：

$$\frac{dA(1)}{dt} = k_{\text{入}} \times (1 - SI \times WBC_{\text{GBT440}}) - k_{\text{出}} \times A(1)$$

其中

$$A(1)_{\text{初始}} = \text{基礎} \quad (\text{等式3})$$

在等式2中， $A(1)$ 表示感興趣的生物標誌物的量； SI 代表藥物效應的斜率； WBC_{GBT440} 係GBT440之全血濃度；並且 $k_{\text{入}}$ 和 $k_{\text{出}}$ 分別係每種生物標誌物之生產速率常數和消失速率常數。

$k_{\text{入}}$ 和 $k_{\text{出}}$ 的比率表示在穩態下該生物標誌物的基線，如下面的等式所示。

等式4：

$$\text{基礎} = \frac{k_{\text{入}}}{k_{\text{出}}}$$

最好用間接響應模型來描述該等溶血標誌物的最終PK/PD關係，其中藥物相關功效由化合物1（GBT440）全血藥物動力學驅動。線性暴露響應模型足以表徵所述數據。

基於該建模，確定了溶血測量（例如膽紅素、網狀紅血球計數、LDH和血紅蛋白）的PD效應係PK驅動的。圖9說明了在化合物1全血濃度和對溶血測量的影響之間之線性關係：(A) 絕對網狀紅血球之%變化；(B) 游離膽紅素之%變化；(C) LDH%變化；以及 (D) 血紅蛋白之%變化。在該圖中，短劃線表示典型患者的預測變化，灰色陰影區域表示95% CI

（關係不確定性），並且點線表示600 mg和900 mg劑量的2.5th和97.5th百分位數。該藥物相關功效係血液藥物動力學的函數，並且在停止給藥後溶血測量的PD效應消失。在評估的劑量範圍（500 mg至1000 mg）上觀察到線性濃度-效應關係。

實例9：

以下實例呈現了基於群體PK建模的化合物1（GBT440）之Hb佔有率分析。以下實例還呈現了類比的SCD測量結果。

Hb修飾（%佔有率）：

基於來自參與實例1中所述的研究的健康受試者和患者之數據，開發化合物1（GBT440）的群體PK模型。開發群體PK模型以確定哪些劑量將實現從20%至30%的Hb佔有率，這係化合物1的治療功效之目標範圍。20%至30% Hb修飾的目標範圍由來自該研究的治療響應數據支持。與沒有實現 > 20% Hb佔有率的那些參與者相比，實現 > 20% Hb佔有率的參與者顯示改善的血液學響應。針對在血漿和全血中測量的化合物1開發了群體PK模型。為患者和健康受試者開發了單獨的模型，因為由於SCD之性質，該等群體似乎顯示化合物1 PK之實質性差異。

根據下面的等式5和等式6計算百分比Hb修飾（%佔有率），其中全血和血漿濃度來源於群體PK模型，並且從數據庫中可用的範圍均勻地採樣血細胞比容（Hct）值。在等式5中使用0.3374的常數以將RBC濃度從 $\mu\text{g/mL}$ 轉化為 μM 。在等式6中，%佔有率被定義為RBC中的化合物1之濃度（以 μM 計）除以RBC中的Hb濃度（5000 μM ）。使用該等模型來評估若干種化合物1劑量（例如900 mg、1200 mg和1500 mg）之潛力，以實現20%至30%之佔有率目標。

等式5：

$$RBC_{\text{濃度}} = \frac{\text{血液濃度} - [(1-Hct) \times \text{血液濃度}]}{Hct} \times \frac{1}{0.3374}$$

等式6：

$$\text{計算的\%佔有} = \frac{RBC_{\text{濃度}} \times 100}{1000 \times 5}$$

表2：針對900 mg和1500 mg劑量下的化合物1之Hb佔有率目標

估計的Hb佔用率	GBT440的劑量	
	900 mg	1500 mg
基於C _{min} （2.5 th 至97.5 th 百分位數）的中值%佔用率	16（7-31）	26（12-52）
具有基於C _{min} 的 > 20%佔有率的受試者%	24.6%	75.5%

基於來源於如實例1中所述的研究的PK/PD數據的建模的值和該等數據的進一步模擬。已假定針對1500 mg劑量的類比之線性藥物動力學。

此外，基於模擬（參見下表3）的針對900 mg和1500 mg劑量的溶血測量中相對於基線的估計變化的測定顯示了相對於在群組11、12和14中觀察到的那些（參見下表4）之改進。

表3：針對900 mg和1500 mg劑量下的化合物1之模擬SCD測量結果（相對於基線之%變化）

溶血測量	化合物1劑量	
	900 mg	1500 mg
膽紅素（%）	-47（33-62） ^a	-66（51-78） ^a
網狀紅血球（%）	-54（28-78） ^a	-84（61-94） ^a
LDH（%）	-30（13-56） ^a	-64（37-84） ^a
血紅蛋白（%）	11.9（6.7-21.1） ^b	^d
血紅蛋白（相對於基線的變化）	1.06（0.60-1.9） ^c	^d

值表示中值（2.5th至97.5th百分位數）

^a 基於E_{max}模型。注意：E_{max}模型用於擬合溶血測量數據。該E_{max}模型提供了與作為線性模型的膽紅素、網狀紅血球和LDH數據類似的擬合，然而該模型需要將E_{max}值固定為100%（該等測量值隨時間降低）。由於血紅蛋白隨時間增加，該E_{max}模型比線性模型（ Δ OFV > 25）更不穩定。因此，沒有嘗試針對在所觀察的劑量範圍之外（例如 > 1000 mg）之血紅蛋白進行預測。

^b 基於線性模型

^c 基於9 g/dL的基線Hb

^d 對於血紅蛋白測量，該E_{max}模型導致較不可靠的擬合，具有更不確定的E_{max}和EC₅₀的估計（RSE > 100%），因此不用於對1500 mg劑量進行預測。該線性模型滿意地描述了所觀察的劑量範圍中之數據，然而該線性模型不應該用於外推至更高劑量，然而，可以假定更高劑量（1500 mg）的治療響應將至少等於或高於與較低劑量（900 mg）相比的治療響應。

表4：患有SCD的受試者（群組11、12和14）中的響應參數從基線到第28天之變化

參數	從基線至28天中值（25 th 、75 th 百分位數）之變化			
	GBT440 500 mg (群組12)	GBT440 700 mg (群 組11)	GBT440 1000 mg ^a (群組14)	安慰劑（彙 集的）
	n = 10	n = 12	n = 5	n = 12
游離膽紅素（%）	-30.6 (-48.9 , -15.4)	-42.6 (-44.3 , -23.8)	-56.3 (-57.8 , -47.1)	2.0 (-24.6 , 9.9)
網狀紅血球（%）	-31.2	-37.0	-49.9	9.0

參數	從基線至28天中值（25 th 、75 th 百分位數）之變化			
	GBT440 500 mg (群組12)	GBT440 700 mg (群 組11)	GBT440 1000 mg ^a (群組14)	安慰劑（彙 集的）
	n = 10	n = 12	n = 5	n = 12
	(-48.9 , -20.8)	(-52.6 , -4.5)	(-64.3 , -34.4)	(1.7 , 13.8)
血紅蛋白 (g/dL)	0.4 (0.1 , 0.7)	0.7 (0.5 , 1.0)	0.0 (-0.4 , 0.3)	-0.1 (-0.3 , 0.4)
乳酸脫氫酶 (%)	-19.8 (-39.0 , 6.2)	-11.9 (-30.1 , -5.7)	-12.4 (-20.2 , -12.2)	-4.8 (-13.1 , -2.3)
不可逆鐮形化細胞 (%)	-56.4 (-70.2 , -26.2)	-45.9 (-93.0 , -6.0)	-45.7 (-57.9 , 5.9)	8.4 (-11.9 , 16.8)

^a 500 mg，每日兩次

來源：血紅蛋白的列表1b_2，和LDH、膽紅素和網狀紅血球的列表1b2_2之28天數據。內部計算鐮形細胞。

以上實例8和實例9中針對化合物1（GBT440）提供的建模和模擬的結果支持在SCD治療中使用較高劑量之化合物1（例如，900 mg、1200 mg和1500 mg）。

實例10：

以下實例描述了以4.8 kg批次規模製備摻合物（CB）膠囊配製物。

將300 mg強度下的CB膠囊配製物放大至4.8 kg批次大小並在GMP條件下運行以生產化合物1（GBT440）的形式II之臨床試驗膠囊。按照逐步描述的方法，將4.114 kg的化合物1之形式II和相應量的不包括硬脂酸鎂的顆粒內賦形劑通過20目篩網，並添加到高剪切製粒機中，並以300 rpm的葉輪速度摻合5分鐘。藉由以60 g/min添加水，同時使用300 rpm下的葉輪

和1200 rpm下的切碎機在高剪切下混合，將預混物進行製粒。在添加水之後，使用300 rpm下的葉輪和1200 rpm下的切碎機將濕製顆粒進一步捏合或濕法成團3 min。使用流化床乾燥器在入口氣溫設定為55°C下乾燥濕製顆粒，並乾燥直到獲得所希望的LOD（乾燥失重）。將乾燥的顆粒藉由1000 rpm下的共研磨機以確保破碎大的結塊並獲得均勻的粒度分佈。

將顆粒外賦形劑（硬脂酸鎂）通過 # 40目，並在V-摻合器中在30 rpm下與該等顆粒摻合3分鐘。

使用半自動或手動封裝器用最終摻合物填充膠囊。該等膠囊具有350 mg顆粒的平均填充量和約442 mg的最終膠囊重量。將100%的填充的可接受的膠囊進行拋光、重量分類、目視檢查任何缺陷並在包裝前藉由金屬檢測。

將該等膠囊藉由驗證的分析方法進行測試，滿足所有產品質量接受標準，並發佈用於人類臨床使用。

示例性的300 mg膠囊的定量組成示於下表5中。

表5：表示每種組分的“量”（（% w/w）和（mg/膠囊））、“功能”和“參考標準品或類似物”的示例性化合物1形式II膠囊（300 mg）之定量組成。

組分	數量 （% w/w）	數量 （mg/膠 囊）	功能	參考標準 品或類似 物
化合物1形式II，未研磨的 （顆粒內）	85.71%	300.00	藥物物質	內部
經丙基甲基纖維素 （ Methocel [®] E5 Premium LV）（顆粒內）	4.00%	14.00	黏合劑	USP

微晶纖維素 (Avicel [®] PH-101) (顆粒內)	3.64%	12.74	填充劑	NF
乳糖單水合物 (Foremost Grade 310) (顆粒內)	2.65%	9.28	填充劑	NF
交聯羧甲基纖維素鈉 (Ac-Di-Sol [®]) (顆粒內)	3.50%	12.25	崩散劑	Ph. Eur./NF
滅菌沖洗用水 ^a	N/A	N/A	製粒液體	USP
硬脂酸鎂 (Hyqual [®] , 植物來源) (顆粒外)	0.50%	1.75	滑潤劑	NF
總填充重量	100.00%	350.02		
HPMC (羥丙基甲基纖維素 (羥丙甲纖維素)) , 瑞典 橙色不透明物 , Vcaps [®] Plus Coni-Snap , 膠囊 , 大小0	N/A	96.0	膠囊殼	USP/NF , Ph.Eur.
總重	N/A	446.02		

提供上面列出的實例以向熟習該項技術者給出如何製作和使用所要求保護的實施方式之完整揭露和描述，並且不旨在限制本文揭露內容之範圍。對熟習該項技術者來說顯而易見的修改旨在在以下申請專利範圍的範圍內。本說明書中引用的所有出版物、專利案和專利申請案藉由引用併入本文，這就如同每個這樣的出版物、專利案或專利申請案被具體地並且分別地指出藉由引用併入本文。



201731509

申請日: 105/12/02

IPC分類: A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

針對2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-苯甲醛之劑量方案

【英文發明名稱】

DOSING REGIMENS FOR 2-HYDROXY-6-((2-(1-ISOPROPYL-1H-PYRAZOL-5-YL)PYRIDIN-3-YL)METHOXY)BENZALDEHYDE

【中文】

本文提供了用於治療鎌形細胞疾病之方法，該等方法包括以某些劑量方案向受試者給予2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)-甲氧基)苯甲醛（化合物1）或其多晶型物。

【英文】

Provided herein are methods for treating sickle cell disease, comprising administering to a subject 2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)-methoxy)benzaldehyde (Compound 1), or a polymorph thereof, in certain dosing regimens.

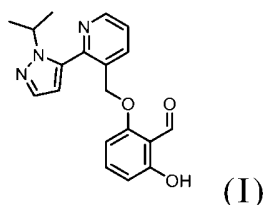
【指定代表圖】

圖6

【代表圖之符號簡單說明】

無

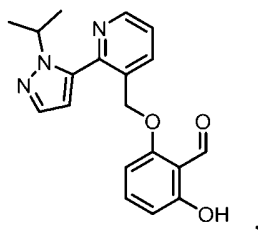
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種具有以下結構之化合物1之用途，其用於生產用於治療鎌形細胞疾病的藥物：



其中使用約900 mg/天至約1500 mg/天的化合物1用於治療。

【第2項】

如請求項1之用途，其中使用約900 mg/天、約1200 mg/天、或約1500 mg/天的化合物1用於治療。

【第3項】

如請求項1之用途，其中使用900 mg/天、1200 mg/天或1500 mg/天的化合物1用於治療。

【第4項】

如請求項2或3之用途，其中使用900 mg/天、1200 mg/天或1500 mg/天的化合物1作為單次劑量用於治療。

【第5項】

如請求項2或3之用途，其中化合物1為結晶非溶劑化物形式，該結晶非溶劑化物形式由選自13.37°、14.37°、19.95°及23.92° 2 θ （各 $\pm$ 0.2° 2 θ ）中的至少兩個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。

【第6項】

如請求項2或3之用途，其中化合物1為結晶非溶劑化物形式，該結晶

非溶劑化物形式由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 及 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少三個X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵。

【第7項】

如請求項2或3之用途，其中化合物1為結晶非溶劑化物形式，該結晶非溶劑化物形式由在 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 及 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）處之X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵。

【第8項】

如請求項2或3之用途，其中化合物1基本上不含形式I及/或形式N；其中形式I由選自 12.82° 、 15.74° 、 16.03° 、 16.63° 、 17.60° 、 25.14° 、 25.82° 及 26.44° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少三個X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵；且形式N由選自 11.65° 、 11.85° 、 12.08° 、 16.70° 、 19.65° 及 23.48° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少三個X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵。

【第9項】

一種膠囊劑型，該膠囊劑型包括：

- (i)約65%至約93% w/w之化合物1；及
- (ii)約2%至約10% w/w之黏合劑；

其中w/w係相對於配製物的總重量計，該總重量不包括該膠囊之重量。

【第10項】

如請求項9之膠囊劑型，該膠囊劑型進一步包括約2%至約10%的崩散劑。

【第11項】

如請求項9之膠囊劑型，該膠囊劑型進一步包括約2%至約10%的崩散劑及約2%至35%的填充劑。

【第12項】

如請求項9之膠囊劑型，該膠囊劑型包括：

- (i) 約65%至約86% w/w之化合物1；
- (ii) 約2%至約6% w/w之黏合劑；
- (iii) 約6%至約25% w/w之填充劑；
- (iv) 約2%至6% w/w之崩散劑；及
- (iv) 約0.5%至約1.5% w/w之潤滑劑。

【第13項】

如請求項12之膠囊劑型，該膠囊劑型包括：

- (i) 約65%至約86% w/w之化合物1；
- (ii) 約2%至約6% w/w之黏合劑；
- (iii) 約3.5%至約25% w/w之不溶性填充劑，或2.5%至25% w/w之可溶性填充劑，或2.5%至25%的可溶性填充劑或不溶性填充劑之組合；
- (iv) 約2%至6% w/w之崩散劑；及
- (iv) 約0.5%至約1.5% w/w之潤滑劑。

【第14項】

如請求項13之膠囊劑型，該膠囊劑型包括：

- (i) 約86% w/w之化合物1；
- (ii) 約4% w/w之黏合劑；
- (iii) 約3.5% w/w之不溶性填充劑及2.5% w/w之可溶性填充劑；

(iv)約3.5% w/w之崩散劑；及

(iv)約0.5% w/w之潤滑劑。

【第15項】

如請求項14之膠囊劑型，該膠囊劑型包括：

(i) 85.71% w/w之化合物1；

(ii) 4% w/w之黏合劑；

(iii) 3.64% w/w之不溶性填充劑及2.65% w/w之可溶性填充劑；

(iv) 2.65% w/w之崩散劑；及

(iv) 0.5% w/w之潤滑劑。

【第16項】

如請求項14或15之膠囊劑型，其中：

化合物1為結晶非溶劑化物形式，其係由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 及 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少兩個、三個或四個X射線粉末繞射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）表徵；

該黏合劑為羥丙甲纖維素；

該不溶性填充劑為微晶纖維素

該可溶性填充劑為乳糖單水合物；

該崩散劑為交聯羧甲基纖維素鈉；且

該潤滑劑為硬脂酸鎂。

【第17項】

如請求項16之膠囊劑型，其中該膠囊包含 $300\text{ mg} \pm 5\%$ 之化合物1，其中化合物1為結晶非溶劑化物形式，其係由選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 及 23.92° 2θ （各 $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）中的至少兩個、三個或四個X射線粉末

繞射峰（Cu K α 輻射）表徵，其中該結晶非溶劑化物形式基本上不含形式I及/或形式N；其中形式I由選自12.82°、15.74°、16.03°、16.63°、17.60°、25.14°、25.82°及26.44° 2 θ （各 $\pm$ 0.2° 2 θ ）中的至少三個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵；且其中形式N由選自11.65°、11.85°、12.08°、16.70°、19.65°及23.48° 2 θ （各 $\pm$ 0.2° 2 θ ）中的至少三個X射線粉末繞射峰（Cu K α 輻射）表徵。

